

Aciduria metilmalónica con homocistinuria de inicio neonatal: mejoría bioquímica y clínica con betaína

A. Urbón Artero^a, J. Aldana Gómez^b, C. Reig del Moral^a,
C. Nieto Conde^a y B. Merinero Cortés^c

^aServicio de Pediatría. Hospital General de Segovia. ^bCentro de Salud Segovia 2. Segovia. ^cCentro de Diagnóstico de Enfermedades Moleculares. Departamento de Biología Molecular. Universidad Autónoma de Madrid.

(An Esp Pediatr 2002; 56: 337-341)

La aciduria metilmalónica con homocistinuria es un infrecuente error del metabolismo celular de la cobalamina (cbl). Se describe la evolución bioquímica y el curso clínico de un paciente con la mutación cblC de comienzo neonatal.

Nacido tras una gestación normal, desarrolló una hipotonía general y graves dificultades de alimentación a los 5 días. El diagnóstico de aciduria metilmalónica con homocistinuria fue establecido basándose en los análisis de los aminoácidos y de los ácidos orgánicos, y confirmado mediante estudios enzimáticos y genéticos.

El paciente fue tratado inicialmente con hidroxocobalamina parenteral (1 mg diario), carnitina oral (100 mg/kg/día) y dieta hipoproteica. Este tratamiento normalizó los niveles de ácido metilmalónico. A pesar del tratamiento con hidroxocobalamina parenteral, la disfunción neurológica, la hipotonía y el retraso del desarrollo no experimentaron ninguna mejoría. La suplementación con betaína oral (3 g diarios) desde el 3.º al 15.º mes produjo una disminución de la homocisteína total y de la homocistinuria. El paciente presentó mejoría clínicamente de su desarrollo neurológico y somatométrico.

Se concluye que el tratamiento precoz con betaína fue seguro y efectivo en nuestro paciente con aciduria metilmalónica con homocistinuria tipo cblC de inicio neonatal.

Palabras clave:

Aciduria metilmalónica. Homocistinuria. Homocisteína. Cobalamina. Betaína.

NEONATAL ONSET METHYLMALONIC ACIDURIA AND HOMOCYSTINURIA: BIOCHEMICAL AND CLINICAL IMPROVEMENT WITH BETAINE THERAPY

Methylmalonic aciduria and homocystinuria is a very rare inborn error of cellular cobalamin (Cbl) metabolism.

We describe the biochemical evolution and clinical course of a boy with neonatal onset CblC mutant defect.

Born after a normal pregnancy, the patient developed general hypotonia and severe feeding difficulties at 5 days of life. Diagnosis of methylmalonic aciduria and homocystinuria was established by amino-acid and organic acid analysis and was confirmed by enzyme and genetic studies.

The patient was initially treated with parenteral hydroxocobalamin (1 mg/day), oral carnitine (100 mg/kg/day) and a restricted protein diet. This treatment returned methylmalonic acid levels to normal. Despite the parenteral hydroxocobalamin therapy, the patient showed no improvement in neurological dysfunction, hypotonia or developmental delay. Oral betaine supplementation (3 g/day) from months 3-15 reduced plasma total homocysteine and homocystinuria. The patient showed clinical improvement in neurological and growth development.

We conclude that early betaine therapy was safe and effective in our patient with neonatal onset methylmalonic aciduria and homocystinuria type CblC.

Key words:

Methylmalonic aciduria. Homocystinuria. Homocysteine. Cobalamin. Betaine.

INTRODUCCIÓN

La aciduria metilmalónica con homocistinuria (AMMH) es un infrecuente error congénito del metabolismo de la cobalamina (Cbl), que ocasiona un defecto funcional de la metilmalonil-CoA mutasa y de la metiltetrahidrofolato-homocisteína metiltransferasa¹⁻⁴.

Sus síntomas son consecuencia de la acumulación de ácido metilmalónico y de homocisteína: letargia, succión débil, hipotonía, cetoacidosis, convulsiones, encefalo-

Correspondencia: Dr. J. Aldana Gómez.
Centro de Salud Segovia 2.
Parque, s/n. 40004 Segovia.
Correo electrónico: jaldana@gapse07.insalud.es

Recibido en junio de 2001.

Aceptado para su publicación en enero de 2002.

TABLA 1. Evolución de los valores bioquímicos

	15 días	Mes 1	Mes 3	Mes 6	Mes 9	Mes 15
AMMo	1.044	7	15	6	36	65
Hco	162	34	57	107	4	10
Hcs	33	3	0	1	0	0
Hcyp	202	149	117	44	39	54
Mets	2	6	6	4	12	15

AMMo: ácido metilmalónico en orina; valores normales (VN): 1-13 mmol/mol creatinina; Hco: homocistina en orina; VN: 6,15 ± 3,79 mmol/mol creatinina; Hcs: homocistina en sangre; VN: 0-3,7 µmol/l; Hcyp: homocisteína plasmática total; VN: 9,00 ± 3,30 µmol/l; Mets: metionina en sangre; VN: 20,11 ± 6,70 µmol/l.

patía, retraso psicomotor, hiporecambio, alteraciones faciales y tromboembolismo precoz. Es preciso diferenciarla de la aciduria metilmalónica (déficit de metilmaloni-CoA mutasa) y de la homocistinuria clásica (déficit de cistationina beta sintetasa); en esta última la luxación de cristalino y el hábito marfanoides son características diferenciales. La AMMH tiene herencia autosómica recesiva y su incidencia oscila entre 1/57.000 y 1/200.000¹⁻⁶.

El tratamiento precoz puede enlentecer el curso de la enfermedad, mejorar el pronóstico neurológico y evitar las complicaciones. Se basa en la dieta hipoproteica con restricción de aminoácidos precursores y en la administración de cofactores^{4,6-12}.

Se presenta un caso de AMMH diagnosticado a los 15 días de vida y su evolución tras 15 meses de tratamiento con hidroxocobalamina, carnitina y betaína.

OBSERVACIÓN CLÍNICA

Se trata de un varón, primer hijo de padres sanos no consanguíneos. El parto fue eutócico tras una gestación normal de 41 semanas; 2,820 kg de peso, 48 cm de longitud y 34,5 cm de perímetro cefálico al nacimiento. Ingresó a los 5 días por rechazo de la alimentación y pérdida ponderal del 8,51%.

La exploración física demostró ictericia cutaneomucosa, una marcada hipotonía generalizada y una succión débil; el resto de la exploración fue normal. Presentó valores normales de hemoglobina (17,8 g/dl), hematócrito (50,2), VCM (102 fl), plaquetas (352.000/µl), leucocitos (11.300/µl) y fórmula leucocitaria; del mismo modo fueron normales la glucosa, creatinina, GOT, GPT, albúmina, calcio, fósforo, fosfatasa alcalina, sodio, potasio, amonio (83 µg/dl), pH venoso y la PCR. La bilirrubina total fue 22,5 mg/dl (fototerapia). Detección de fenilcetonuria, negativa. Cultivo y análisis sistemático de orina, normales. Radiografía craneal, torácica y abdominal, ecografía abdominal y cerebral, electroencefalograma y fondo de ojo normales. Tránsito digestivo superior: reflujo gastroesofágico. Potenciales evocados visuales: morfología y amplitud normales, pero aumento de la latencia de 150 ms.

A los 15 días de vida se decidieron realizar estudios especiales para descartar enfermedades metabólicas, de-

teciéndose niveles muy elevados de ácido metilmalónico y de homocistina en orina, así como de homocistina y homocisteína total en sangre, y una hipometioninemia (tabla 1), patrón bioquímico característico de AMMH.

Estudio enzimático: incorporación disminuida de propionato en fibroblastos en medio basal (0,30 nmol/10 h/mg proteína, frente a 1,91 nmol/10 h/mg proteína del control intraensayo), que se estimuló 3,8 veces en presencia de hidroxocobalamina, alcanzando valores control (1,15 nmol/10 h/mg proteína). Análisis genético: el paciente pertenece al grupo de complementación cblC.

Evolución: se inició tratamiento con hidroxocobalamina (1 mg/día), carnitina oral (100 mg/kg/día) y dieta con un preparado comercial exento de metionina, treonina, valina y bajo contenido en isoleucina (XMTVI Analog®; Laboratorio SHS, Barcelona, España), suplementado con proteínas de alto valor biológico (1,5 g/kg/día). La fórmula alimentaria fue bien aceptada y tolerada. En 2 semanas se normalizaron el ácido metilmalónico y la homocisteinemia, pero la homocisteína total y la homocistinuria persistieron elevadas (tabla 1) (fig. 1). Aunque mejoró la succión, tolerando la alimentación oral, persistió la hipotonía marcada. A los 3 meses se inició tratamiento con betaína anhidra (3 g/día), observándose una evidente disminución de la homocisteína total, pero sin lograr valores normales; la homocistinuria sí se normalizó a los 6 meses de tratamiento con betaína (tabla 1) (fig. 1).

A los 15 meses se mantiene la dieta hipoproteica, hidroxocobalamina (1 mg/48 h), carnitina (50 mg/kg/día) y betaína (4 g/día). La homocistinuria y la homocisteinemia son normales; el ácido metilmalónico y la homocisteína están elevados; la metioninemia es normal (tabla 1). La longitud se encuentra en el percentil 75; el peso y el perímetro cefálico alcanzaron el percentil 25 (fig. 2). La exploración clínica demostró siempre un retraso madurativo global con síndrome hipotónico de predominio axial. El desarrollo general experimentó una llamativa mejoría a partir de los 5 meses.

Actualmente se mantiene sentado, logra la bipedestación con apoyo y coge objetos con un componente atetóide en su manipulación. Atiende a los sonidos y sigue con la mirada, aunque presenta un nistagmo horizontal al fijarla y en posiciones extremas. El paciente acude a estimulación temprana y a fisioterapia.

DISCUSIÓN

El diagnóstico precoz de la AMMH requiere un alto grado de sospecha cuando no existen antecedentes familiares. El diagnóstico tardío fuera del período neonatal se basa en hallazgos clínicos como retraso de crecimiento, megaloblastosis, encefalopatía progresiva, demencia, espasticidad, mielopatía y retinopatía degenerativa^{2,4}. En este caso, la marcada hipotonía y la débil succión condujeron al diagnóstico precoz a los 15 días de vida a través del patrón bioquímico característico (tabla 1), la in-

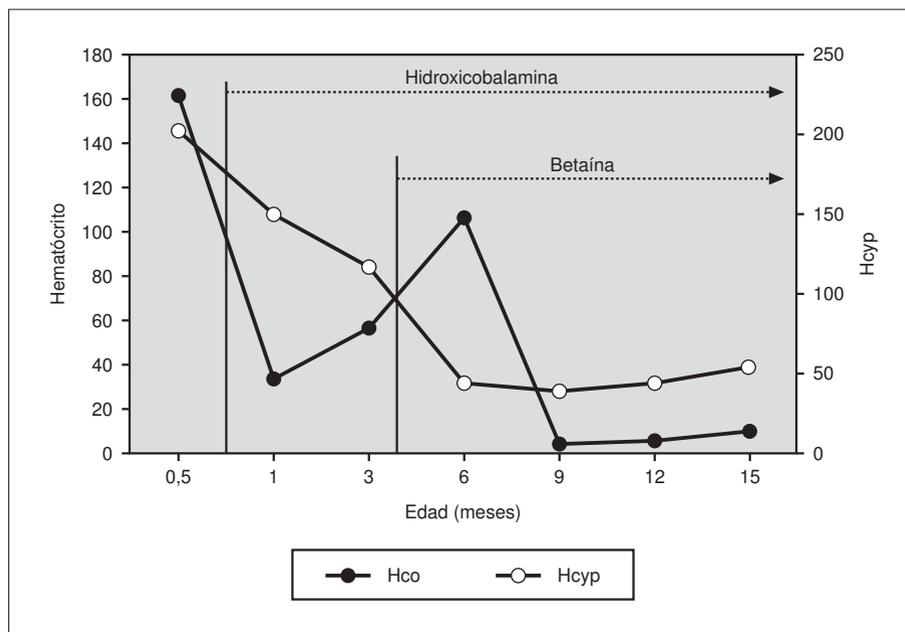


Figura 1. Evolución de los valores de homocistinuria (Hco, en mmol/mol creatinina) y homocisteinemia total plasmática (Hcyp, en $\mu\text{mol/l}$) en relación al tratamiento con betaína.

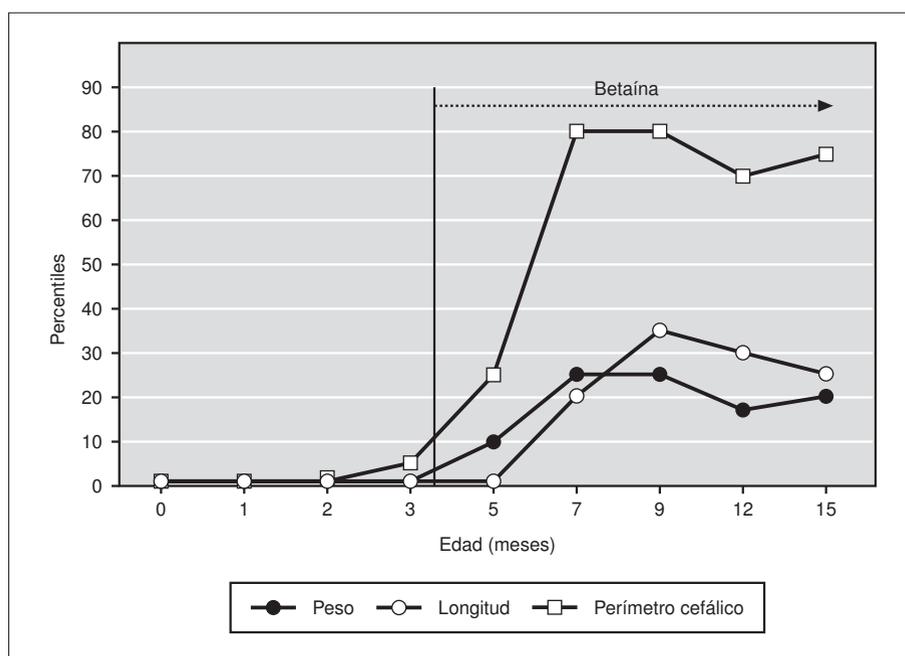


Figura 2. Evolución de los percentiles de peso, longitud y perímetro cefálico en relación al tratamiento con betaína.

corporación disminuida de propionato a las proteínas en fibroblastos (técnica que permite el diagnóstico prenatal) y el estudio genético que confirmó la pertenencia al grupo de complementación cblC. A pesar del diagnóstico precoz y del tratamiento correcto, los pacientes cblC no tienen siempre un pronóstico favorable^{3,6,13}.

La hidroxycobalamina es un cofactor de la conversión enzimática de ácido metilmalónico a ácido succínico y su suplementación puede reducir el ácido metilmalónico a niveles no tóxicos en pacientes respondedores; esta respuesta se observa en una semana y se asocia con un me-

jor pronóstico general^{4,6,8,13}. En este caso, el ácido metilmalónico y la homocistinemia disminuyeron tras 2 semanas de tratamiento (v. tabla 1). La homocistinuria se redujo, pero no se normalizó. La homocisteína total, principal factor de riesgo de tromboembolismo en esta enfermedad^{5,14}, se mantuvo muy elevada, por encima de 100 $\mu\text{mol/l}$ (fig. 1). La situación clínica general no mejoró, en contra de lo descrito en otros casos^{4,15,16}.

La betaína aporta grupos metilo para la remetilación de la homocisteína hacia metionina en una vía metabólica secundaria^{4,8}. En este caso se administró a los 3 meses,

normalizándose la homocistinuria y la hipometioninemia en 6 meses. La homocisteína total se redujo hasta el 66% (tabla 1), en concordancia con otros casos^{4,7-10,12,16,17}, que consiguieron hasta el 74% de reducción^{5,18}. La betaína no posee contraindicaciones absolutas de uso y los efectos secundarios descritos son mínimos y limitados al aparato digestivo (náuseas, diarrea y molestias abdominales inespecíficas). La seguridad del uso de la betaína se ha demostrado en diversos estudios^{5,8-10,12,18}. En este caso, tras un año de tratamiento no se ha detectado ningún efecto secundario.

No se han utilizado otras posibilidades terapéuticas descritas para la homocistinuria clásica o la aciduria metilmalónica, como la piridoxina, el ácido fólico o el metronidazol^{4,8,11}.

La evolución neurológica descrita en otros casos, a pesar del tratamiento correcto, es hacia una rápida y progresiva encefalopatía y deterioro neurológico^{3,13,19}. Los factores que anticipan un peor pronóstico son el inicio precoz y el no responder a la hidroxibalamina; en la aciduria metilmalónica es típica la ausencia de respuesta a la hidroxibalamina⁶. En este caso, aunque respondió analíticamente a la hidroxibalamina, el retraso madurativo global se mantuvo. Fue la asociación de betaína al tratamiento la que provocó una llamativa mejoría en su desarrollo, tal y como describen algunos autores^{4,20}. Los avances más notables se consiguieron en el contacto sensorial y en la interacción social. Persiste la hipotonía global, pero ha logrado estabilidad en la sedestación y la bipedestación con apoyo. No ha presentado involución de ningún logro psicomotor.

Debe considerarse que la mayoría de las publicaciones previas corresponden a casos de aciduria metilmalónica y de homocistinuria clásica, no siendo sus resultados y conclusiones directamente aplicables y comparables con los de la AMMH^{5-11,13,17,18}.

El desarrollo somatométrico en los casos de AMMH de comienzo precoz suele ser muy deficiente¹³. En este caso, el tratamiento con betaína propició una mejora de los percentiles de la longitud, desde ser inferior al 3 a alcanzar mantenidamente el 75. El peso y el perímetro cefálico también experimentaron una mejoría; en la actualidad ambos se mantienen dentro de la normalidad, no presentando microcefalia (fig. 2).

En la evolución no se han presentado otras complicaciones de la AMMH tipo cblC^{3,4}: infecciones recurrentes, episodios de cetoacidosis, alteraciones hematológicas, síndrome hemolítico-urémico neonatal, nefropatía, miocardiopatía, hidrocefalia comunicante o afectación multiorgánica. El nistagmo y la alteración de los potenciales evocados visuales ya estaban descritos en otros casos⁴.

Concluyendo, la betaína es segura en el tratamiento de la AMMH de inicio neonatal. Su administración adicional, junto a la hidroxibalamina, la carnitina y la dieta hi-

poproteica, se ha mostrado efectiva tanto en la reducción de la homocistinuria y de la homocisteinemia, como en la mejor evolución del retraso de desarrollo neurológico y somatométrico de este paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fowler B. Disorders of homocysteine metabolism. *J Inher Metab Dis* 1997; 20: 270-285.
2. Fenton WA, Rosemberg LE. Disorders of propionate and methylmalonate metabolism. En: Scriver CR, ed. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. Vol. 1. New York: McGraw-Hill, 1995; 1423-1449.
3. Rosenblatt DS, Aspler AL, Shewell MI, Pletcher BA, Fenton WA, Seashoer MR. Clinical heterogeneity and prognosis in combined MMA and homocystinuria (CblC). *J Inher Metab Dis* 1997; 20: 528-538.
4. Ogier de Baulny H, Gerard M, Saudubray JM, Zittoun J. Remethylation defects: Guidelines for clinical diagnosis and treatment. *Eur J Pediatr* 1998; 157 (Suppl 2): 77-83.
5. Wilcken DEL, Wilcken B. The natural history of vascular disease in homocystinuria and the effects of treatment. *J Inher Metab Dis* 1997; 20: 295-300.
6. Nicolaides P, Leonard J, Surtees R. Neurological outcome of methylmalonic acidemia. *Arch Dis Child* 1998; 78: 508-512.
7. Walter JH, Wraith JE, White FJ, Bridge C, Till J. Strategies for the treatment of cystathionine beta-synthase deficiency: The experience of the Willink Biochemical Genetics Unit over the past 30 years. *Eur J Pediatr* 1998; 157 (Suppl 2): 71-76.
8. Montero Brens C, Dalmau Serra J, Cabello Tomas ML, García Gómez AM, Rodes Monegal M, Vilaseca Busca A. Homocistinuria: eficacia del tratamiento con piridoxina, ácido fólico y betaína. *An Esp Pediatr* 1993; 39: 37-41.
9. Smolin LA, Benevanga NJ, Berlow S. The use of betaine for the treatment of homocystinuria. *J Pediatrics* 1981; 99: 467-472.
10. Wilcken DEL, Wilcken B, Dudman NPB, Tyrrel PA. Homocystinuria the effects of betaine in the treatment of patients not responsive to pyridoxine. *N Engl J Med* 1983; 309: 448-453.
11. Sanjurjo Crespo P, Labayru Echeverría M, Ingunza Aguirre N, Sasieta Altuna M, Vallo Boado A. Uso de metronidazol en cuatro casos de acidemia metil-malónica. *An Esp Pediatr* 1993; 38: 449-451.
12. Fattal-Valevski A, Bassan H, Korman SH, Lerman-Sagie T, Gutman A, Harel S. Methylene tetrahydrofolate reductase deficiency: Importance of early diagnosis. *J Child Neurol* 2000; 15: 539-543.
13. Van der Meer SB, Poggi F, Spada M, Bonnefont JP, Ogier H, Hubert P et al. Clinical outcome of long-term management of patients with vitamin B₁₂-unresponsive methylmalonic acidemia. *J Pediatr* 1994; 125: 903-908.
14. Refsum H, Fiskerstrand T, Guttormsen AB, Ueland PM. Assessment of homocysteine status. *J Inher Metab Dis* 1997; 20: 286-294.
15. Bellini C, Cerone R, Bonacci W, Caruso U, Magliano CP, Serra G et al. Biochemical diagnosis and outcome of 2 years treatment in a patient with combined methylmalonic aciduria and homocystinuria. *Eur J Pediatr* 1992; 151: 818-820.
16. Ribes A, Briones P, Vilaseca MA, Lluch M, Rodes M, Maya A et al. Methylmalonic aciduria with homocystinuria: Biochemical studies, treatment, and clinical course of a CblC patient. *Eur J Pediatr* 1990; 149: 412-415.

17. Tangerman A, Wilcken B, Levy HL, Boers GH, Mudd SH. Methionine transamination in patients with homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency. *Metabolism* 2000; 49: 1071-1077.
18. Kluijtmans LAJ, Boers GHJ, Kraus JP, Van der Heuvel LP, Cruysberg JR, Trijbels FJ et al. The molecular basis of homocystinuria due to cystathionine β -synthase deficiency in Dutch homocystinuria patients. Effects of CBS genotype on biochemical and clinical phenotype, and on response upon treatment. *Am J Hum Genet* 1999; 65: 59-67.
19. Haan EA, Rogers JG, Lewis GP, Rowe PB. 5, 10-methylenetetrahydrofolate reductase deficiency: Clinical and biochemical features of a further case. *J Inher Metab Dis* 1985; 8: 53-57.
20. Wendel U, Bremer HJ. Betaine in the treatment of homocystinuria due to 5, 10-methylenetetrahydrofolate reductase deficiency. *Eur J Pediatr* 1984; 142: 147-150.